

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych

Andrzej Bogucki¹, Jarosław Sławek^{2, 3}, Magdalena Boczarska-Jedynak⁴, Agata Gajos¹, Grzegorz Opala⁵, Monika Rudzińska⁶, Andrzej Szczudlik⁷

¹Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Oddział Neurologii Szpitala Specjalistycznego św. Wojciecha w Gdańsku

⁴Ośrodek Leczenia Choroby Parkinsona Śląskiego Centrum Opieki Długoterminowej i Rehabilitacji „Ad-Finem” w Czernichowie

⁵Polska Rada Mózgu

⁶Klinika Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁷Klinika Neurologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

STRESZCZENIE

W zaawansowanej chorobie Parkinsona dochodzi do nasilenia jej głównych objawów ruchowych (sztywność, drżenie spoczynkowe, sztywność i zaburzenia odruchów postawnych) i występują fluktuacje ruchowe oraz dyskinezy. Objawy te nie poddają się skutecznej kontroli lekami dopaminergicznymi i innymi, stosowanymi w postaci preparatów doustnych lub systemu transdermalnego. W takich przypadkach stosuje się głęboką stymulację mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) jądra niskowzgórzowego lub części wewnętrznej gałki bladej, a także podskórne wlewy apomorfiny i dojelitowe wlewy lewodopy. Skuteczność DBS i obu terapii infuzyjnych jest podobna, natomiast różnią się one między sobą profilem działań niepożądanych i przeciwwskazaniami do ich stosowania. Wszystkie te elementy powinny być brane pod uwagę przy wyborze sposobu leczenia. Leczenie z zastosowaniem DBS i terapii infuzyjnych wymaga zapewnienia choremu stałej opieki ze strony wielospecjalistycznego zespołu i powinno być prowadzone w ośrodkach referencyjnych dla pacjentów z chorobą Parkinsona.

Polski Przegląd Neurologiczny 2014; 10 (1): 15–22

Słowa kluczowe: zaawansowana choroba Parkinsona, głęboka stymulacja mózgu, podskórne wlewy apomorfiny, dojelitowe wlewy lewodopy, kwalifikacja pacjentów

Wprowadzenie

Wyniki długoletnich badań obserwacyjnych w chorobie Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) pokazują, że średni czas przeżycia chorych w ostatnich latach znacząco się wydłużył. Średni czas początku choroby do śmierci wynosi 15,8 lat (2,2–36,6) [1]. Wielu chorych (co najmniej 25%) żyje z PD około 20 lat [2]. Związane jest to z ogólną poprawą opieki medycznej w ostatnich dekadach i stale wydłużającym się czasem przeżycia w ogólnej populacji. Znaczenie mają również nowo wprowadzane leki i technologie, powodujące lepszą jakość i dłuższe życie chorych. Długi okres przeżycia chorych z PD powoduje, że obraz choroby zmienia się znacząco wraz z jej przebiegiem.

Zaawansowana postać PD stawia nas wobec zupełnie innych problemów niż w okresie pierwszych kilku lat choroby. Pojawiły się także nowe technologie związane z prowadzeniem terapii w tym zaawansowanym okresie, które są skuteczne, ale także kosztowne. Należą do nich głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) oraz tak zwane terapie infuzyjne: podawana dojelitowo lewodopa (Duodopa System) oraz podawana podskórnie w ciągłym wlewie lub w postaci jednorazowych iniekcji podskórnych apomorfina. Ich stosowanie wymaga opracowania zasad racjonalnej kwalifikacji i prowadzenia terapii.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Bogucki
Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego
Uniwersytet Medyczny
Centralny Szpital Kliniczny
Instytut Stomatologii
ul. Pomorska 251, 92–213 Łódź
e-mail: andrzej.bogucki@umed.lodz.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2014, tom 10, 1, 15–22
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.
Copyright © 2014 Via Medica

Odrębność obrazu klinicznego zaawansowanej choroby Parkinsona

Choroba Parkinsona w pierwszym okresie, trwającym około 5 lat, charakteryzuje się głównie obecnością zaburzeń ruchowych, które stanowią jej osiowe objawy (bradykinezja oraz drżenie spoczynkowe i/lub sztywność mięśniowa, i/lub zaburzenia postawne). W okresie późniejszym dochodzi do nasilania niesprawności oraz tak zwanych komplikacji ruchowych w postaci skracania się czasu dobrej odpowiedzi na leczenie dopaminergiczne (fluktuacje ruchowe) oraz do pojawiania się ruchów mimowolnych w postaci dyskinez dystonicznych (związanych z brakiem działania leku) lub płasawiczych (związanych z nadmiernym działaniem leku). Okno terapeutyczne ulega zawężeniu i skraca się czas dobrego funkcjonowania ruchowego chorego. Jest to proces postępujący w czasie i związany z wieloma potencjalnymi mechanizmami i przyczynami. Jednym z ważniejszych mechanizmów prowadzących do fluktuacji i dyskinez jest pulsacyjna stymulacja receptorów dopaminowych przez doustne preparaty lewodopy, która ma krótki okres półtrwania (ok. 90 min). Kolejny mechanizm wiąże się z postępującym zanikiem komórek dopaminergicznych, które nie są w stanie przetwarzać i buforować nadmiaru dostarczanej lewodopy (prekursora dopaminy) [3]. Dodatkowo, w zaawansowanej PD pojawiają się lub zyskują na znaczeniu tak zwane objawy pozaruchowe. Większość badań wskazuje na ich istotne znaczenie (szczególnie depresji) w pogorszeniu jakości życia chorych z PD [4]. Do najważniejszych zaburzeń pozaruchowych należą zaburzenia autonomiczne (np. hipotonia ortostatyczna), neuropsychiatryczne (depresja, otępienie, zaburzenia psychotyczne) czy zaburzenia snu.

Nasilenie się zaburzeń ruchowych oraz pojawienie się dodatkowych zaburzeń pozaruchowych powoduje narastające trudności w leczeniu. Leczenie zaburzeń ruchowych poprzez zwiększanie dawek leków dopaminergicznych może nasilać dyskinezy (lewodopa) lub objawy pozaruchowe, jak hipotonia czy zaburzenia psychotyczne (agoniści dopaminy). Leczenie dyskinez za pomocą amantadyny może prowokować zaburzenia psychotyczne, a podawanie selegiliny czy inhibitorów katecholo-tleno-metylotransferazy (COMT) wydłużających czas trwania fazy *on* u chorych z fluktuacjami nasila dyskinezy płasawicze. Podawanie na przykład oksybutyniny zmniejsza nokturie, ale może nasilać zaparcia, pogorszać funkcje poznawcze i wywoływać zaburzenia

psychotyczne. W pewnym okresie choroby może dojść do sytuacji, w której dotychczas optymalne leczenie doustne (*best pharmacological treatment*) staje się nieskuteczne lub wywołuje działania niepożądane. Pozostają wówczas do wyboru nowe strategie postępowania, takie jak DBS czy leczenie infuzyjne. Wszystkie wymienione opcje pozwalają zredukować listę leków i/lub ich dawki (Duodopa to tylko leczenie w postaci monoterapii, a w przypadku DBS i apomorfiny — możliwa redukcja dawek innych leków, w przypadku DBS nawet do 30–50%).

Definicja zaawansowanej choroby Parkinsona

Zdefiniowanie, co uważa się za zaawansowaną PD, nie jest łatwe. Pierwszy okres choroby określany niekiedy mianem „miodowego miesiąca” trwa przeciętnie 3–5 lat i charakteryzuje się dobrą i stabilną odpowiedzią na leczenie farmakologiczne [zwykle lewodopa, agoniści dopaminy, inhibitory monoaminooksydazy (MAO-B), amantadyna, rzadziej leki antycholinergiczne] przy braku działań niepożądanych.

W wyniku naturalnego rozwoju choroby i powikłań ruchowych związanych także z leczeniem, dochodzi do punktów zwrotnych, które można uznać za objawy wskazujące na początek zaawansowanej fazy PD [5]:

- pojawiają się fluktuacje i dyskinezy (przy dużych, powyżej 600 mg/dobę dawkach lewodopy mogą się one pojawić nawet po krótszym niż jeden rok czasie trwania terapii) [6];
- dochodzi do nasilenia objawów odpowiadających według Hoehn-Yahra III stadium PD (objawy obustronne i zaburzenia równowagi), średnio po 3,8 roku trwania choroby [5];
- pojawiają się objawy niedopaminergiczne (ze-społy *on-off*, *freezing*, upadki);
- występuje otępienie (po 10–12 latach choroby u ok. 80%) [7].

Nasilone otępienie uniemożliwia praktycznie stosowanie zaawansowanych metod terapii, zatem „okno terapeutyczne” dla nich otwiera się z chwilą wystąpienia fluktuacji i dyskinez, których nie udaje się opanować za pomocą optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej za pomocą leków doustnych. Próby zdefiniowania tego momentu na podstawie skali klinicznych (tzw. punkty odcięcia) są trudne, bowiem nawet przy umiarkowanych fluktuacjach próba zwiększenia dawek leków doustnych może skutkować bardzo nasilonymi dyskinezami czy innymi powikłaniami pozaruchowymi, na przykład hipotonią ortostatyczną.

Również dawki leków nie są wskaźnikiem zaawansowania PD, ponieważ istnieje osobnicza wrażliwość na leki (niekiedy nasilone dyskinezy występują już przy stosowaniu niskich dawek lewodopy). Zatem momentem zwrotnym wydaje się nieskuteczność optymalnej terapii doustnej, powodująca, że chory pozostaje przez **istotną** część dnia niesprawny z powodu stanów *off* i *on* z bardzo nasilonymi dyskinezami.

Koncepcja ciągłej stymulacji dopaminergicznej i implikacje dla terapii zaawansowanej choroby Parkinsona

Fluktuacje ruchowe i dyskinezy mają złożone mechanizmy związane zarówno z zaburzoną farmakokinetyką i farmakodynamiką stosowanych w leczeniu PD leków, jak również z postępującym ubytkiem presynaptycznych neuronów dopaminergicznych w układzie nigrostriatalnym oraz zmienioną ilością i reaktywnością postsynaptycznych receptorów dopaminowych. Zaburzone mechanizmy farmakokinetyczne to głównie problemy z wchłanianiem się lewodopy oraz konkurencja z aminokwasami podczas jej przechodzenia z jelita do krwi oraz przez barierę krew–mózg. Na poziomie farmakodynamicznym są to zmiany w ilości i wrażliwości receptorów dopaminowych w prążkowiu. Liczne obserwacje modeli eksperymentalnych oraz praktyka kliniczna dowiodły, że ciągła stymulacja receptorów dopaminowych przez ciągłe dostarczanie lewodopy z utrzymywaniem stałego stężenia leku we krwi (jak w systemie Duodopa) lub stałe pobudzanie receptorów dopaminowych za pomocą agonistów dopaminy o przedłużonym uwalnianiu (ropinirol czy pramipeksol doustnie, rotygotyna transdermalnie oraz apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym) prowadzi do zmniejszenia nasilenia zarówno fluktuacji ruchowych, jak i dyskinez. To podejście terapeutyczne, potwierdzone licznymi badaniami klinicznymi, zyskało miano koncepcji ciągłej stymulacji dopaminergicznej (CDS, *continuous dopaminergic stimulation*). Nie jest jasne, czy oznacza to rzeczywiście stałą stymulację receptorów dopaminowych, i dlatego niektórzy eksperci stosują raczej określenie „ciągłego podawania leków” (CDD, *continuous drug delivery*). Dzięki tej strategii postępowania udaje się skrócić czas stanów *off*, wydłużyć stany *on*, zmniejszyć nasilenie objawów w okresie *off*, zmniejszyć nasilenie i czas trwania dyskinez płasawiczych (zwłaszcza uciążliwych) oraz zredukować objawy nocnej niesprawności chorego. Nowsze badania

wskazują także na poprawę w zakresie objawów pozaruchowych, jak na przykład zaburzeń snu czy nokturii [8, 9].

Identyfikacja celów terapeutycznych w zaawansowanej chorobie Parkinsona

Główne cele terapeutyczne w zaawansowanej fazie PD to poprawa sprawności ruchowej poprzez optymalne wydłużenie okresu *on* bez nasilenia dyskinez płasawiczych oraz objawów pozaruchowych (głównie zaburzeń funkcji poznawczych i objawów psychotycznych). Ponieważ funkcje poznawcze ulegają pogorszeniu wraz z czasem trwania choroby oraz wiekiem pacjenta, istotny jest dobór właściwej metody leczenia dla określonego chorego. Zatem apomorfina, lek z grupy agonistów dopaminergicznych, będzie miała ograniczone zastosowanie u chorych z zaburzeniami psychotycznymi czy nasiloną hipotonią ortostatyczną, a DBS będzie przeciwwskazany u chorych z każdą formą ośpienia. Wszystkie metody leczenia zaawansowanej postaci PD stosuje się po wyczerpaniu możliwości optymalnej terapii doustnej/transdermalnej lub wtedy, kiedy terapia ta powoduje niemożliwe do zaakceptowania lub groźne działania niepożądane.

Efektywność i ograniczenia terapii stosowanych w zaawansowanej chorobie Parkinsona

Głęboka stymulacja mózgu

Zabiegi DBS należą dzisiaj do standardu leczenia PD. Celem anatomicznym dla DBS, akceptowanym przez większość ośrodków, jest jądro niskowzgórzowe (STN, *subthalamic nucleus*). Równie skuteczna jest stymulacja wewnętrznej części gałki bladej (GPI, *globus pallidus interna*), brana pod uwagę zwłaszcza w przypadku chorych z nasilonymi dyskinezami płasawiczymi, ale ten cel anatomiczny wymaga wyższych parametrów stymulacji, co powoduje szybsze zużywanie się baterii stymulatora. Zabiegi DBS wykonywane są na świecie od ponad 20 lat i obecnie po latach doświadczeń wprowadzenie tej formy leczenia uważane jest za jedno z największych osiągnięć w terapii PD. Skuteczność metody została potwierdzona wieloma badaniami klinicznymi zarówno w obserwacji krótko-, jak i długofalowej. Na podstawie 5- i 10-letnich obserwacji stwierdzono, że jest to metoda o długotrwałej skuteczności. Poprawa w zakresie drżenia i sztywności utrzymuje się do 10 lat od implantacji stymulatora, natomiast w zakresie bradykinezy — do 8–9 lat. Także przez okres 10 lat można uzyskać kontrolę

fluktuacji ruchowych oraz dyskinez, zarówno dystonicznych, jak i płasawicznych. Pogorszenie wiąże się z wystąpieniem i narastaniem tak zwanych niedopaminergicznych ruchowych objawów PD, jak zaburzenia postawy, *freezing*, dyzartria, dysfagia i upadki. Również objawy pozaruchowe, takie jak otępienie, są wyrazem postępu choroby [10, 11]. Ryzyko działań niepożądanych związanych z krwawieniem czy infekcją po zabiegu jest niewielkie i akceptowalne.

Ograniczenia DBS wynikające z działań niepożądanych metody to możliwość pogorszenia mowy, zaburzenia emocjonalne (depresja, hipomania, próby samobójcze), ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych (głównie w zakresie funkcji wykonawczych i fluencji słownej). Kwalifikacja do zabiegu powinna się odbywać w warunkach szpitalnych i obejmować wiele procedur oraz spełniać odpowiednie kryteria, które jednocześnie stanowią ograniczenie stosowania metody [12, 13]. Według doświadczeń autorów obecnie w Polsce około 30–40% wstępnie kierowanych do zabiegu chorych nie przechodzi tej kwalifikacji. W jednym z ośrodków amerykańskich tylko 50% chorych skierowanych przez neurologów do zabiegu przechodziło pomyślnie kwalifikację [14].

Zaletą DBS jest także „zamknięty” sposób implantacji stymulatora (poszczególne elementy systemu umieszczone są podskórnie i wewnątrz czaszki) i wieloletnia możliwość dopasowania parametrów stymulacji do zmieniającego się obrazu choroby. Wadą DBS jest możliwość wyłączenia się stymulatora w polu magnetycznym, co między innymi ogranicza wykonywanie niektórych badań i zabiegów medycznych.

Apomorfina

Ocena skuteczności ciągłych wlewów apomorfiny u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona nie była przedmiotem prospektywnych badań randomizowanych. Jednak dotychczas zgromadzone dane na temat skuteczności tej formy terapii są wystarczająco przekonujące, aby była ona traktowana jako pełnoprawna alternatywa dla DBS i dojelitowych wlewów lewodopy [15–17]. W badaniach prospektywnych wykazano, że ciągły wlew apomorfiny powoduje skrócenie łącznego czasu trwania stanów *off* [16, 18]. Badanie retrospektywne potwierdziło skrócenie łącznego czasu oraz zmniejszenie liczby epizodów stanów *off* [19]. Obserwowano również wydłużenie stanów *on* w ciągu dnia [18, 20, 21].

Ponadto donoszono o redukcji nasilenia objawów w stanie *off* [21, 22].

W odniesieniu do dyskinez wyniki badań są mniej jednoznaczne. Jedno badanie prospektywne wykazało skrócenie łącznego czasu trwania dyskinez, a także zmniejszenie ich nasilenia [18]. Również jedno badanie retrospektywne potwierdziło zmniejszenie intensywności dyskinez [19]. Inne badania prospektywne nie wykazały zmniejszenia nasilenia dyskinez [21–23]. Podskórne wlewy apomorfiny stosowane jako monoterapia skuteczniej zmniejszały nasilenie dyskinez niż gdy utrzymywano jednocześnie podawanie leków doustnych, zwłaszcza lewodopy [20].

Apomorfina w postaci ciągłych wlewów podskórnych jest stosowana w szerokim zakresie dawek: od 30 do 160 mg/dobę [18–22]. Ustalanie odpowiedniej dla pacjenta dawki leku powinno się odbywać w warunkach kilkudniowej hospitalizacji. Wlewy wykonywane są najczęściej z 12-godzinną przerwą nocną. Zazwyczaj — nawet po 2 latach od rozpoczęcia terapii — nie zachodzi potrzeba zwiększania dawki ustalonej na początku leczenia [20, 24, 25].

Długoterminowe obserwacje wykazują, że do najczęstszych objawów ubocznych w przebiegu przewlekłego podskórnego stosowania apomorfiny należą: senność, halucynacje, hiperseksualizm, nudności i niedociśnienie ortostatyczne. Jednak charakterystycznym i najważniejszym objawem niepożądanym są zmiany skórne w postaci guzków i martwiczych owrzodzeń [24], będących objawem zapalenia tkanki podskórnej [26].

Pacjent leczony podskórnymi wlewami apomorfiny musi mieć zapewnioną codzienną pomoc opiekuna w przygotowywaniu infuzji i podłączeniu pompy.

Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą

Podawanie w ciągłym wlewie dojelitowym żelu zawierającego lewodopę i karbidopę pozwala uzyskać bardzo stabilne, w porównaniu z obserwowanymi po doustnych postaciach leku, stężenia lewodopy w osoczu [27, 28]. Stabilizacja osoczowych stężeń lewodopy prowadzi do bardzo znacznej poprawy w zakresie fluktuacji i dyskinez [29].

Ostatnio opublikowano wyniki dwóch ważnych badań oceniających efektywność wlewów dojelitowych. Pierwsze to randomizowane badanie wykonane według formuły *double-blind, double-dummy*, porównujące skuteczność wlewów dojelitowych i preparatów doustnych lewodopy

podawanych przez 12 tygodni [30]. Ciągły wlew dojelitowy pozwolił uzyskać dwukrotne (statystycznie istotne) skrócenie średniego czasu fazy *off* (4,04 v. 2,14 godz.), a ponadto wydłużeniu uległ czas dobrego funkcjonowania bez uciążliwych dyskinez płasawicznych (4,11 v. 2,24 godz.).

Z kolei okresowa analiza danych z największego dotychczas badania prospektywnego [31] wykazała, że w okresie leczenia trwającym 12–54 tygodnie (średnio 257 dni) dojelitowe podawanie lewodopy spowodowało istotne skrócenie czasu *off* w ciągu dnia średnio o 69%, skrócenie stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami o 47% oraz wydłużenie łącznego czasu trwania stanów *on* bez dyskinez lub z nieuciążliwymi dyskinezami o 69%.

Rezultaty wcześniejszych badań wykazywały poprawę wyrażającą się istotnym obniżeniem wyników pełnej skali *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) oraz jej podskali II i IV, przy braku poprawy w zakresie wyników podskali III ocenianej w stanie *on* [32–34]. Opisywano jednak również poprawę wyników III części UPDRS ocenianej „w najlepszym stanie” chorego [35].

Ciągły dojelitowy wlew lewodopy pozwala również uzyskać znamienne zredukowanie nasilenia objawów pozaruchowych choroby Parkinsona, w tym lęku i zaburzeń snu [36].

Prace oceniające skuteczność tej metody leczenia w warunkach codziennej praktyki klinicznej potwierdzają jej długotrwałą skuteczność [37]. W celu utrzymania ciągłego dojelitowego wlewu żelu zawierającego lewodopę i karbidopę, konieczne jest założenie przezskórnej gastrostomii (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*). W pierwszym, kilkudniowym etapie leczenia lek podaje się dojelitowo przez cewnik nosowo-żołądkowy. Po uzyskaniu dobrego efektu terapeutycznego zakłada się PEG. Ta wstępna procedura zajmuje do 7–10 dni i wymaga hospitalizacji pacjenta. Lek podawany jest ze stałą prędkością przez pompę w dawce ustalonej przez lekarza lub wykwalifikowaną pielęgniarkę. Pacjent ma możliwość samodzielnego modyfikowania tej dawki w niewielkim zakresie, jak również podania określonej liczby dawek dodatkowych (bolusów) [31, 33]. Niezbędna jest codzienna pomoc opiekuna.

Na całkowitą dawkę dobową składa się ranny bolus podawany w celu szybkiego uzyskania stanu *on* po przerwie nocnej, dawka leku podana w ciągłym wlewie oraz pojedyncze dawki uzupełniające aplikowane przez samego pacjenta. Nawet przy długotrwałej terapii dawka leku jest modyfikowana w niewielkim zakresie [33, 38]. W badaniach

klinicznych przyjmuje się założenie, że lewodopa we wlewie dojelitowym jest stosowana jako monoterapia i podawana z przerwą nocną. W codziennej praktyce wyjątkowo stosuje się jednak wlewy 24-godzinne, a także leczenie uzupełniające (najczęściej agoniści dopaminergiczni) [37].

Najczęstsze powikłania związane z ciągłym dojelitowym podawaniem lewodopy wynikają z długotrwałego utrzymywania PEG oraz awarii systemu podającego lek (pompa, cewniki) [31, 37]. Ostatnio zwrócono uwagę na występowanie polineuropatii u pacjentów przewlekle leczonych wlewami lewodopy [31, 39].

Ciągłe dojelitowe wlewy lewodopy w istotny sposób poprawiają jakość życia pacjentów z chorobą Parkinsona [31, 34, 35, 40]. Choć występują niedogodności wynikające z konieczności stałego utrzymywania PEG, stwierdzano utrzymywanie się poprawy jakości życia nawet po 3 latach leczenia, mimo postępu choroby wyrażającego się pogorszeniem wyniku w pełnej skali UPDRS oraz dołączenia się zaburzeń funkcji poznawczych [41].

Miejsce DBS i terapii infuzyjnych w międzynarodowych rekomendacjach terapeutycznych

Przegląd terapii stosowanych w PD i ocena ich efektywności zostały opublikowane w 2011 roku w dokumencie „*The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease*” [42]. Przeglądem objęte zostały prace opublikowane przed końcem 2010 roku. Przedmiotem oceny była skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych terapii oraz implikacje dla praktyki klinicznej.

Apomorfina została uznana za skuteczny lek objawowy (terapia dołączona do lewodopy) oraz w leczeniu fluktuacji ruchowych, natomiast za niewystarczające uznano dowody na bezpieczeństwo leczenia i jego efektywność w odniesieniu do dyskinez.

Dostępne badania dotyczące jelitowych wlewów lewodopy uzasadniały stwierdzenie, że są one prawdopodobnie skuteczne w leczeniu fluktuacji ruchowych i dyskinez.

W roku 2013 opublikowano uaktualnioną wersję wytycznych dotyczących leczenia PD opracowanych przez grupę ekspertów *European Federation of Neurological Societies* [43]. W dokumencie uwzględniono prace opublikowane do końca 2010 roku. Zabieg DBS STN uznano za interwencję skuteczną w ciężkich fluktuacjach ruchowych, nieprzewidywalnych stanach *on-off*,

dystoniach wczesnoporannych i dystoniach występujących w stanach *off*, dyskinezach dwufazowych. Ponadto potwierdzono, że DBS umożliwia zmniejszenie dawek lewodopy, przez co może być skuteczna w dyskinezach szczytu dawki. We wszystkich wymienionych wskazaniach DBS uzyskała najwyższy poziom rekomendacji (A). Potwierdzono również efektywność terapii z zastosowaniem DBS GPi w ciężkich fluktuacjach ruchowych, dyskinezach szczytu dawki oraz dystoniach wczesnoporannych i w przebiegu stanów *off* (poziom rekomendacji A).

Podkreślono, że DBS STN i GPi nie należy, ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, stosować u osób po 70. roku życia oraz z istotnymi zaburzeniami psychiatrycznymi i poznawczymi.

Dojelitowe wlewy lewodopy (Duodopa) uznano za skuteczne w leczeniu ciężkich fluktuacji ruchowych oraz dyskinez szczytu dawki i dwufazowych (poziom C).

Apomorfina w ciągłym wlewie podskórnym uzyskała rekomendacje w ciężkich fluktuacjach ruchowych oraz dyskinezach dwufazowych (poziom C). Potwierdzono, że apomorfina stosowana we wlewie podskórnym pozwala zredukować dawki lewodopy, dzięki czemu może być skuteczna w leczeniu dyskinez szczytu dawki (poziom C).

Zwrócono uwagę na brak randomizowanych badań porównujących skuteczność DBS i obu terapii infuzyjnych w zaawansowanej chorobie Parkinsona.

Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje

Głęboka stymulacja mózgu

Zabieg DBS STN i DBS GPi jest metodą leczenia PD o bardzo dobrze udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie. Biorąc pod uwagę siłę dowodów z badań klinicznych, a także uwzględniając obecne koszty terapii, u wszystkich pacjentów z zaawansowaną PD, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do DBS i u których nie występują przeciwwskazania do tej metody leczenia, powinna być ona stosowana w pierwszej kolejności.

Kryteria kwalifikujące do leczenia z zastosowaniem DBS są następujące:

- rozpoznanie PD na podstawie kryteriów *United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank* [44];
- co najmniej 5-letni czas trwania choroby;
- wiek chorego < 70. rż. (zastosowanie DBS u starszych pacjentów każdorazowo wymaga

starannego rozważenia potencjalnych korzyści i objawów ubocznych);

- wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów *off* i/lub ≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera [45]);
- zachowana odpowiedź na lewodopę (różnica wyniku III części skali UPDRS pomiędzy stanem *off* i *on* wynosząca $\geq 33\%$);
- niewystępowanie objawów otępienia;
- niewystępowanie depresji i zaburzeń nastroju innych niż związane ze stanem *off*;
- niewystępowanie istotnych objawów psychotycznych;
- niewystępowanie istotnych zmian zanikowych oraz hiperintensywnych w obrazie rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) mózgu;
- niewystępowanie przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora wynikających z chorób współistniejących.

Podskórne wlewy apomorfiny

Kryteria kwalifikujące do terapii ciągłymi wlewami apomorfiny to:

- prawidłowo rozpoznana PD o co najmniej 5-letnim czasie trwania;
- wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów *off* i/lub ≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera);
- niewystępowanie zaburzeń psychotycznych;
- niewystępowanie objawów ciężkiego otępienia;
- niewystępowanie zmian skórnych stanowiących przeciwwskazanie do wlewów podskórnych leku;
- codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna.

Dojelitowe wlewy lewodopy z karbidopą

Kryteria kwalifikujące do terapii dojelitowymi wlewami lewodopy z karbidopą są następujące:

- prawidłowo rozpoznana PD o co najmniej 5-letnim czasie trwania;
- wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej prowadzonej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów *off* i/lub ≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów *on* z uciążliwymi dyskinezami; udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera);

- niewystępowanie przeciwwskazań do założenia PEG;
- niewystępowanie objawów nasilonego otępienia;
- codzienna obecność i pomoc ze strony opiekuna.

Organizacja leczenia pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona

Zastosowanie DBS oraz terapii infuzyjnych wymaga zapewnienia właściwej organizacji procesu kwalifikacji i dalszego prowadzenia chorych. Jest to niezbędny warunek uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego.

Ocenę stanu pacjenta, uwzględniając wyniki badań psychologicznych i innych konsultacji, przeprowadza neurolog posiadający duże doświadczenie w zakresie PD i zespołów parkinsonowskich. Do neurologa należy ostateczna decyzja o zakwalifikowaniu chorego do DBS lub jednej z terapii infuzyjnych oraz prowadzenie chorego (programowanie stymulatora i dobór leków doustnych) po wykonanym przez neurochirurga zabiegu. Prowadzenie każdej z tych form leczenia wymaga zapewnienia choremu stałej opieki ze strony wielospecjalistycznego zespołu posiadającego odpowiednie przygotowanie w zakresie danej formy terapii.

Doświadczenia innych krajów wyraźnie wskazują, że najlepsze efekty leczenia osiąga się w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych dla pacjentów z PD. Jedynie w takich ośrodkach powinny być prowadzone terapie infuzyjne. Tylko te instytucje powinny kwalifikować chorych do DBS, a następnie zapewniać im stałą opiekę specjalisty posiadającego umiejętność programowania stymulatora i odpowiedniej modyfikacji leczenia farmakologicznego. Taka organizacja opieki nad pacjentami z zaawansowaną PD pozwoli w najbardziej efektywny sposób wykorzystać środki finansowe przeznaczone na leczenie tej grupy pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Forsaa E.B., Larsen J.P., Wentzel-Larsen T., Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease?: a prospective population-based long-term study. *Neurology* 2010; 75: 1270–1276.
2. Hely M.A., Reid W.G., Adena M.A., Halliday G.M., Morris J.G. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov. Disord.* 2008; 23: 837–844.
3. Ślawek J. Fluktuacje i dyskinezy w chorobie Parkinsona. *Pol. Przegl. Neurol.* 2013; 9: 152–159.
4. Ślawek J., Derejko M., Lass P. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease — a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2005; 11: 465–468.
5. Evans J.R., Mason S.L., Williams-Gray C.H. i wsp. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82: 1112–1118.
6. Fahn S., Oakes D., Shoulson I. i wsp. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2498–2508.
7. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., Lolk A., Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 387–392.
8. de Sousa S.M., Massano J. Motor Complications in Parkinson's Disease: A Comprehensive Review of Emergent Management Strategies. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2013; 12: 1017–1049.
9. Chaudhuri K.R., Rizos A., Sethi K.D. Motor and nonmotor complications in Parkinson's disease: an argument for continuous drug delivery? *J. Neural. Transm.* 2013; 120: 1305–1320.
10. Rodríguez-Oroz M.C., Moro E., Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27: 1718–1728.
11. Moro E., Lozano A.M., Pollak P. i wsp. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25: 578–586.
12. Defer G.L., Widner H., Marié R.M., Rémy P., Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov. Disord.* 1999; 14: 572–584.
13. Ząbek M., Ślawek J., Harat M., Koszewski W., Opala G., Friedman A. Stymulacja mózgu i rdzenia kręgowego w leczeniu zaburzeń ruchowych oraz zespołów bólowych — podstawy teoretyczne i zalecenia praktyczne. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2006; 40: 1–9.
14. Katz M., Kilbane C., Rosengard J., Alterman R.L., Tagliati M. Referring patients for deep brain stimulation: an improving practice. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 1027–1032.
15. Clarke C.E., Worth P., Grosset D. i wsp. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15: 728–741.
16. Volkmann J., Albanese A., Antonini A. i wsp. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J. Neurol.* DOI 10.1007/s00415-012-6798-6.
17. Antonini A., Odin P. Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15S: S97–S100.
18. Katzenschlager R., Hughes A., Evans A. i wsp. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov. Disord.* 2005; 20: 151–157.
19. García Ruiz P.J., Sesar Ignacio A., Ares Pensado B. i wsp. Efficacy of long-term continuous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov. Disord.* 2008; 23: 1130–1136.
20. Manson A.J., Turner K., Lees A.J. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov. Disord.* 2002; 17: 1235–1241.
21. Dapier S., Gillioz A.-S., Leray E. i wsp. Apomorphine infusion in advanced Parkinson's patients with subthalamic stimulation contraindications. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18: 40–44.
22. De Gaspari D., Siri C., Landi A. i wsp. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 450–453.
23. Antonini A., Isaias I.U., Rodolfini G. i wsp. A5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J. Neurol.* 2011; 258: 579–585.
24. Colzi A., Turner K., Lees A.J. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 573–576.
25. Kanovsky P., Kubová D., Bares M. i wsp. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov. Disord.* 2002; 17: 188–191.
26. Acland K.M., Churchyard A., Fletcher C.L. i wsp. Panniculitis in association with apomorphine infusion. *Br. J. Dermatol.* 1998; 138: 480–482.
27. Nyholm D., Askmark H., Gomes-Trolin C. i wsp. Optimizing Levodopa Pharmacokinetics: Intestinal Infusion Versus Oral Sustained-Release Tablets. *Clinical Neuropharmacology* 2003; 26: 56–163.
28. Othman A.A., Dutta S. Population Pharmacokinetics of Levodopa in Subjects with Advanced Parkinson's Disease: Levodopa-Carbidopa

- Intestinal Gel Infusion versus Oral Tablets. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; doi: 10.1111/bcp.12324.
29. Stocchi F., Vacca L., Ruggieri S., Olanow C.W. Intermittent vs Continuous Levodopa Administration in Patients With Advanced Parkinson Disease. A Clinical and Pharmacokinetic Study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 905–910.
30. Olanow C.W., Kieburtz K., Odin P. i wsp. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 141–149.
31. Fernandez H.H., Vanagunas A., Odin P. i wsp. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: Interim results. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19: 339–345.
32. Nyholm D., Nilsson Remahl A.I.M., Dizdar N., Constantinescu R., Holmberg B., Jansson R. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216–223.
33. Antonini A., Isaias I.U., Canesi M. i wsp. Duodenal Levodopa Infusion for Advanced Parkinson's Disease: 12-Month Treatment Outcome. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1145–1149.
34. Pålhagen S.E., Dizdar N., Hauge T. i wsp. Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Acta Neurol Scand* 2012; 126: e29–e33.
35. Honig H., Antonini A., Martinez-Martin P. i wsp. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: A pilot multicenter study of effects on non-motor symptoms and quality of life. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1468–1474.
36. Eggert K., Schrader C., Hahn M. i wsp. Continuous Jejunal Levodopa Infusion in Patients With Advanced Parkinson Disease: Practical Aspects and Outcome of Motor and Non-motor Complications. *Clinical Neuropharmacology* 2008; 31: 151–166.
37. Devos D., French DUODOPA Study Group. Patient Profile, Indications, Efficacy and Safety of Duodenal Levodopa Infusion in Advanced Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2009; 24: 993–1000.
38. Zibetti M., Merola A., Artusi C.A. i wsp. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur. J. Neuro.* 2013; doi: 10.1111/ene.12309.
39. Merola A., Zibetti M., Rizzone M.G. i wsp. Prospective assessment of peripheral neuropathy in Duodopa-treated parkinsonian patients. *Acta Neurol. Scand.* 2014; 129: e1–e5.
40. Antonini A., Mancini F., Canesi M. i wsp. Duodenal Levodopa Infusion Improves Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease. *Neurodegenerative Dis.* 2008; 5: 244–246.
41. Zibetti M., Merola A., Ricchi V. i wsp. Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. *J. Neurol.* 2013; 260: 105–114.
42. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.-Y. i wsp. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2011; 26: S3–S41.
43. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. i wsp. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 5–15.
44. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP* 1992; 55: 181–184.
45. Hauser R.A., Friedlander J., Zesiewicz T.A. i wsp. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin. Neuropharmacol.* 2000; 23: 75–81.